

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 018 337 A2

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
12.07.2000 Patentblatt 2000/28(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A61K 31/155, A61K 47/26

(21) Anmeldenummer: 99123468.3

(22) Anmeldetag: 25.11.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 11.12.1998 DE 19857151

(71) Anmelder:  
Degussa-Hüls Aktiengesellschaft  
60287 Frankfurt am Main (DE)(72) Erfinder:  
• Werle, Peter, Dr.  
63571 Gelnhausen (DE)  
• Merz, Friedhelm  
55283 Nierstein (DE)  
• Joergensen, Judith N.  
3400 Hilleroed (DK)  
• Trageser, Martin  
63571 Gelnhausen (DE)

## (54) Chlorhexidin-Formulierungen, neue Chlorhexidinsalze, sie enthaltende Lösungen und deren Verwendung

(57) Die Erfindung betrifft pulverförmige Gemische der Chlorhexidinbase mit ausgewählten Zuckersäuren oder Lactonen aus der Reihe Gluconsäure oder Glucosylacton, Lactobionsäure (I), D-Galacton- $\gamma$ -lacton (II), L-Mannonsäure- $\gamma$ -lacton (III), D-(-)-Gulonsäure- $\gamma$ -lacton (IV), D-(+)-Galacturonsäure (V) und  $\alpha$ -D-Heptagluconsäure- $\gamma$ -lacton (VI). Die Formulierungen zeichnen sich durch außergewöhnliche Lagerstabilität aus.

Weitere Gegenstände sind neue Chlorhexidinsalze mit Zuckersäureanionen auf der Basis von (I) bis (VI) sowie wässrige Lösungen hiervon. Die Formulierungen, Lösungen und reinen Salze finden Verwendung als Desinfektionsmittel und zur Herstellung von solchen.

Konzentration von p-CA in CHD-Glucoheptonic-lactonsatzlösung 20%

Unterschied zwischen Lösung und Feststoffmischung (Lagerung bei 40°C)

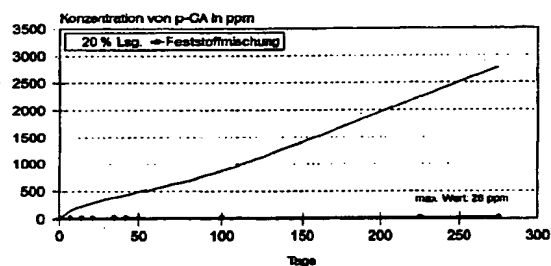


Fig. 2

Konzentration von p-CA in CHD-Digluconatlösung 20%

Unterschied zwischen Lösung und Feststoffmischung (Lagerung bei 40°C)

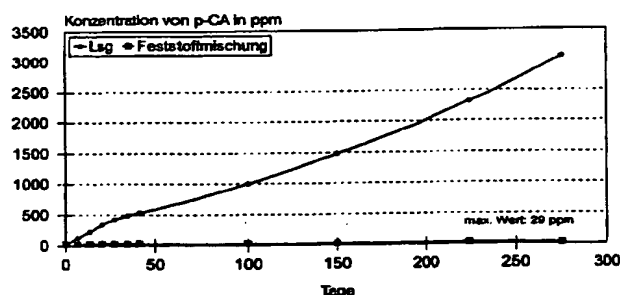


Fig. 1

EP 1 018 337 A2

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Chlorhexidinbase enthaltende Formulierungen, welche in wäßrige Lösungen von Chlorhexidinsalzen überführt werden können. Die Erfindung richtet sich somit auch auf diese Lösungen und ihnen zugrundeliegende neue Chlorhexidinsalze. Die Formulierungen, Lösungen und Salze lassen sich als Desinfektionsmittel sowie zur Herstellung solcher verwenden.

[0002] Chlorhexidin, chemisch als 1,1'-Hexamethylen-bis-[5,4-chlorphenyl]-biguanid anzusprechen, ist eine stark basisch wirkende Substanz mit nur sehr geringer Wasserlöslichkeit. Durch Umsetzung der Chlorhexidinbase mit einer Vielzahl von Säuren leiten sich ebenfalls schwer wasserlösliche Salze ab. Chlorhexidinbase und vor allem ihr wasserlösliches Salz mit D(+)-Gluconsäure [CAS-Nr. 526-95-4] stellen bedeutende antibakterielle Substanzen dar, sowohl für den Einsatz im Human- als auch im Tierbereich. Hervorzuheben sind die niedrige Toxizität und allgemeine Verträglichkeit mit kationischen und anionischen Detergentien. Das Chlorhexidindigluconat wird als 20 %ige wäßrige Lösung angeboten und ist die derzeit einzige kommerziell verfügbare wasserlösliche Form der Base. Flüssige Formulierungen des Chlorhexidindigluconats (CHD-Gluconat) werden vielfältig modifiziert und als antibakterieller Zusatz in Kosmetika, zur Hautdesinfektion, Wundbehandlung in der Veterinärmedizin als Euterdesinfektionsmittel und auch zur oberflächen-desinfektion eingesetzt.

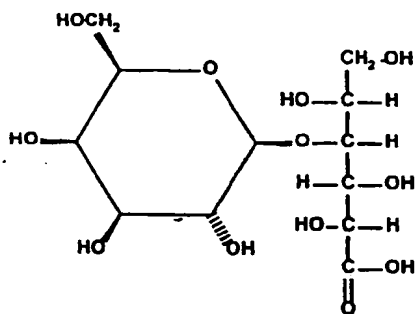
[0003] Die Gluconatlösungen unterliegen in ihrer Zusammensetzung und Erscheinung den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches und der amerikanischen Pharmakopoe. Eine der Reinheitsforderungen ist der auf 500 ppm begrenzte Gehalt an p-Chloranilin. In Umkehrung der Bildung der Chlorhexidinbase aus Hexamethylenbicyanoguanidin und p-Chloranilin kann beim Lösen der Base in D(+) Gluconsäure-6-lacton, dem inneren Ester der D(+)-Gluconsäure, aus diesen Lösungen p-Chloranilin reversibel abgespalten werden, wobei sich die Lösungen zunehmend gelblich bis bräunlichen verfärben. Die Zersetzung von Chlorhexidingluconatlösungen ist abhängig vom pH der Lösung und vor allem der Lagertemperatur. Untersuchungen zeigen (Fig. 1), daß bei konstanter Lagerung bei 40 °C nach etwa einem Monat die zulässigen p-Chloranilinwerte überschritten werden. Langzeitstabile Lösungen von CHD-gluconat sind bislang nicht bekannt. Der Einsatz solcher Lösungen in Gebieten mit Tropenklima, ist daher problematisch und bislang nicht befriedigend gelöst. Es besteht daher ein Bedarf an Chlorhexidinsalzlösungen, die bei Verwendung unter ungünstigen klimatischen Bedingungen, insbesondere bei hohen Temperaturen, nur in geringem Maße zur Zersetzung neigen. Leider sind nahezu alle Salze des Chlorhexidins in Wasser schwer löslich oder können aufgrund der toxikologischen Eigenschaften des Anions nicht als Human- oder Veterinärdesinfektionsmittel eingesetzt werden. Schwer wasserlöslich sind beispielsweise Salze des Chlorhexidins mit Chlorwasserstoffsäure, Fluorphosphorsäure, Bishydroxymethylpropionsäure, Acetylsalicylsäure, Weinsäure, 4-Hydroxybenzoesäure, -5 Sulfosalicylsäure, Glyoxalsäure, Thioctsäure, L-Äpfelsäure, Sulfanilsäure, Nicotinsäure, Sarcosin, L(+)-Glutaminsäure, Citronensäure, Nitrilotriessigsäure, Trimethylolessigsäure, Sorbinsäure und viele mehr.

[0004] Mit Amidoschwefelsäure, Captopril, Lävulinsäure, N-Acetylglycin und S(-)-Pyrolidinon-5-carbonsäure können zwar 20 %ige wässrige Lösungen erhalten werden, die aber beim Animpfen oder nach Stehen über einen längeren Zeitraum spontan auskristallisieren können. Chlorhexidinascorbat ist zwar gut wasserlöslich aber lichtempfindlich und instabiler als das Gluconat.

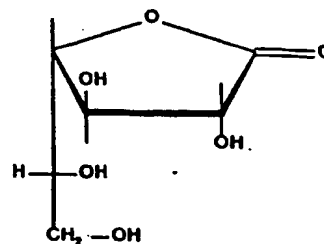
[0005] Aufgabe der Erfindung ist demgemäß, lagerstabile Formulierungen aufzuzeigen, die Chlorhexidin in wasserlöslicher Form enthalten. Die Formulierung sollte leicht herstellbar und in wäßrige Chlorhexidinsalzlösungen überführt werden können. Die zur Salzbildung benötigten Säuren sollen zudem toxikologisch unbedenklich sein.

[0006] Es wurde nun gefunden, daß sich gut wasserlösliche Salze von Chlorhexidin durch Umsetzung von Chlorhexidinbase mit den nachfolgenden Säuren oder Säurelactonen hiervon herstellen lassen:

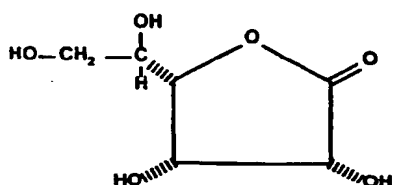
[0007] Lactobionsäure (I) [CAS-Nr. 96-82-2], D-Galacton- $\gamma$ -lacton (II) [CAS-Nr. 2782-07-2], L-Mannonsäure- $\gamma$ -lacton (III) [CAS-Nr. 22430-23-5], D(-)-Gulonsäure- $\gamma$ -lacton (IV) [CAS-Nr. 6322-07-2], D-(+)-Galacturonsäure (V) [CAS-Nr. 91510-62-2] und  $\alpha$ -D-Heptagluconsäure- $\gamma$ -lacton (VI) [CAS-Nr. 60046-25-5].



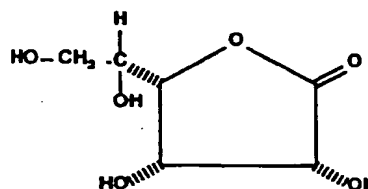
(I)



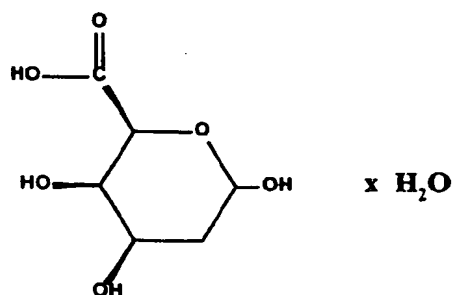
(II)



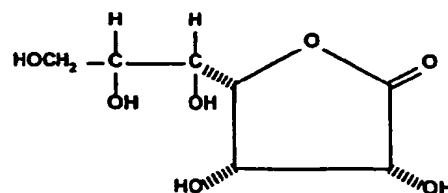
(III)



(IV)



(V)



(VI)

[0008] Gefunden wurde ferner, daß pulverförmige Gemische der Chlorhexidinbase mit ausgewählten Zuckersäuren oder Lactonen hiervon gemäß den Formeln (I) bis (VI) sowie Gluconsäure oder Gluconolacton wesentlich lagerstabiler sind als die Lösungen der aus den Gemischen durch Auflösen in Wasser leicht zugänglichen wäßrigen Lösungen der Chlorhexidinsalze. Gegenstand der Erfindung ist somit die Chlorhexidinformulierung gemäß Anspruch 1.

[0009] Ein weiterer Gegenstand ist eine wäßrige Lösung eines Chlorhexidinsalzes mit einem Gehalt von mindestens 0,01 Gew.-%, der dadurch gekennzeichnet ist, daß das Chlorhexidinsalz ausgewählt ist aus der Reihe der Salze von Chlorhexidin mit Lactobionsäure (I), D-Galactonsäure (II'), L-Mannonsäure (III'), D-(-)-Gulonsäure (IV'), D-(+)-Galacturonsäure (V) und  $\alpha$ -D-Heptagluconsäure (VI'). Die Konzentration an Chlorhexidinsalz liegt im allgemeinen im

Bereich von 0,01 bis 30 Gew.-%, insbesondere 1 bis 20 Gew.-%.

[0010] Gegenstände der Erfindung sind ferner neue wasserlösliche Chlorhexidinsalze, gekennzeichnet durch das Säureanion einer Zuckersäure aus der Reihe Lactobionsäure (I), D-(+)-Galacturonsäure (V), D-Galactonsäure (II), L-Mannonsäure (III), Gulonsäure (IV) und  $\alpha$ -D-Heptagluconsäure (VI).

[0011] Lagerversuche an den erfindungsgemäßen Salzlösungen haben gezeigt, daß ihre Lagerstabilität derjenigen von Chlorhexidingluconatlösungen vergleichbar sind. Das Problem der langfristigen p-Chloranilinabspaltung läßt sich durch die Einführung der neuen Anionen nicht lösen. Überraschenderweise sind jedoch erfindungsgemäße pulverförmige Formulierungen sehr lagerstabil - siehe Fig. 1 und 2.

Fig. 1 zeigt die Bildung von p-Chloranilin (pCA) in wässrigen 20 gew.-%igen Chlorhexidindiguconatlösungen sowie des entsprechenden pulverförmigen Gemischs in Zeitabhängigkeit.

Fig. 2 zeigt die Bildung von p-Chloranilin aus einer Lösung von Chlorhexidin-di-D-(-)-heptagluconat und des erfindungsgemäßen pulverförmigen Gemischs enthaltend Chlorhexidin und Glucoheptonic-lacton.

[0012] Es wurde nun gefunden, daß sich p-chloranilinarme Chlorhexidindiguconatlösungen oder Lösungen mit den Zuckersäureanionen auf der Basis von (I) bis (VI) mit einem Gehalt von mindestens 0,01 Gew.-%, bevorzugt 20 Gew.-%, des jeweiligen Salzes dadurch herstellen lassen, daß man feinpulvrige Mischungen von Chlorhexidinbase mit Gluconsäure oder Gluconolacton sowie mit einer Zuckersäure beziehungsweise deren Lacton (I) bis (VI) im Verhältnis Base : Säure/Lacton von 1 zu 2 bis 1 zu größer 2, insbesondere 1 zu 2,05 bis 2,6, durch Zugabe der benötigten Menge Wasser auflöst. Unter Einsatz von Formulierungen mit den Zuckersäuren (I), (V) oder (VI) erfolgt die Auflösung unter gelegentlichem Schütteln innerhalb von etwa 20 min. bei Raumtemperatur und unter Einsatz von Formulierungen mit den Zuckerlactonen (II), (III) oder (IV) durch Verwendung von warmem Wasser.

[0013] Die erfindungsgemäßen pulverförmigen Formulierungen sind über einen langen Zeitraum, auch bei höheren Temperaturen lagerfähig ohne p-Chloranilin abzuspalten - siehe Figur 1 und 2. Um Verklumpung der Formulierung zu vermeiden, sollte der Gehalt an freiem Wasser niedrig sein, vorzugsweise unter 0,05 %.

[0014] Die Mischungen aus Chlorhexidinbase und einer Zuckersäure oder Zuckersäurelacton werden durch sorgfältige Homogenisierung in geeigneten Apparaturen wie Taumelmischer, Draismischer, gewonnen und anschließend vermahlen. Alternativ ist es auch möglich, beide Komponenten im berechneten Verhältnis dem Mahlorgan getrennt zuzuführen.

[0015] Hier eignet sich beispielhaft eine Spiralstrahlmühle. Auch können Base und Säure/Lacton getrennt gemahlen und anschließend in der Stöchiometrie richtig eingestellt in ein Behältnis gegeben werden. Letztere Modifikation eignet sich vorzugsweise bei der Abfüllung in sog. Portionspackungen, die auf einmal verbraucht werden und so in sich nicht homogen zu sein brauchen, da beim Auflösen in Wasser sich automatisch das richtige Verhältnis Säure/Lacton: Base einstellt. Bei Bedarf kann die Formulierung auch 0-10 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 1 Gew.-%, Hilfsstoffe, wie Duftstoffe, Farbstoffe, andere Desinfektionsmittel und Tenside zugesetzt werden.

[0016] Für eine rasche Auflösung ist es zweckmäßig, die Korngröße der eingesetzten Komponenten möglichst feinteilig einzusetzen. Vorzugsweise empfiehlt sich eine Korngröße von  $d_{50} < 50 \mu\text{m}$ .

[0017] Es ist auch möglich, aus den aus Chlorhexidinbase und Zuckersäure oder Zuckerlacton hergestellten wässrigen Lösungen die Chlorhexidinsalze in kristalliner Form zu gewinnen. Zur Herstellung des festen Salzes wird die Lösung eingedampft, vorzugsweise unter vermindertem Druck; nach längerem Stehen der hochviskosen Masse über einem Trockenmittel versprödet die Masse und kann zu Pulver zerrieben werden. Gemäß einer alternativen Ausführungsform wird eine konzentrierte wässrige Lösung des Chlorhexidinsalzes einer Tieftemperaturvakuumsublimation (Gefriertrocknung bei zum Beispiel  $-60^\circ\text{C}$ ) unterworfen. Durch solch einen Prozess werden unmittelbar die kristallinen Salze, welche spontan wasserlöslich sind, erhalten.

[0018] Die erfindungsgemäßen Formulierungen, Lösungen und Chlorhexidinsalze lassen sich als Desinfektionsmittel oder zur Herstellung solcher verwenden.

## Beispiele

### [0019]

1. Die Herstellung der Salzlösungen erfolgt durch Zusammengeben der Komponenten (I) bis (VI) mit der berechneten Menge Wasser und Chlorhexidinbase.

a) Vorschrift zur Herstellung von wässrigen, 20 gew.-%igen Lösungen von Chlorhexidinsalzen durch Umsetzen der Zuckersäuren von (I), (V) und (VI) mit Chlorhexidinbase.

35,8 g (I) bzw. 21,2 g (V) bzw. 21 g (VI) werden zusammen mit 25,0 g Chlorhexidinbase zu 243 g bzw. 185 g

bzw. 180 g Wasser gegeben und die sich bildende milchige Suspension etwa 10-15 min. bei Raumtemperatur gerührt, bei Bedarf ist der pH durch weiteren Zusatz von (I), (V) oder (VI) auf 5-6 einzustellen. Die resultierende klare Lösung enthält jeweils 20 Gew.-% des entsprechenden Chlorhexidinsalzes.

b) Vorschrift zur Herstellung von wässrigen 20 gew.-%igen Lösungen von Chlorhexidinsalzen durch Umsetzen der Zuckersäurelactone von (II), (III), (IV) mit Chlorhexidinbase.

19,5 g (II) bzw. (III), (IV) werden mit 25,0 g Chlorhexidinbase zu 171 g Wasser gegeben und die resultierende Suspension auf 60-80 °C für etwa 5-10 min. erwärmt. Bei Bedarf ist der pH durch weiteren Zusatz von (II), (III), (IV) auf 5-6 einzustellen. Man erhält klare 20 gew.-%ige Lösungen der entsprechenden Chlorhexidinsalze.

## 2. Herstellung von Chlorhexidinsalzen

a) 10,0 g Chlorhexidinbase und 8,3 g D-Heptagluconsäure- $\gamma$ -lacton wurden in 35 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Nach Stehenlassen über  $P_4O_{10}$  erhielt man das Salz Chlorhexidin-heptagluconat als farblose kristalline Masse mit einem Schmelzbereich von 72 bis 76 °C.

b) In analoger Weise wurden weitere Salze Chlorhexidin-heptagluconat als Chlorhexidin(CH)-salze erhalten, deren Schmelzbereiche sind:

CH-lactobionat	100 - 115 °C
CH-galacturonat	118 - 125 °C
CH-galactonat	140 - 145 °C.

## Patentansprüche

1. Chlorhexidinformulierung in Form eines pulverförmigen wasserlöslichen Gemischs, bestehend aus Chlorhexidinbase, einer oder mehreren Zuckersäuren oder Lactonen hiervon aus der Reihe Gluconsäure oder Gluconolacton, Lactobionsäure (I), D-Galacton- $\gamma$ -lacton (II), L-Mannonsäure- $\gamma$ -lacton (III), D-(-)-Gulonsäure- $\gamma$ -lacton (IV), D-(+)-Galacturonsäure (V) und  $\alpha$ -D-Heptagluconsäure- $\gamma$ -lacton (VI), wobei das Molverhältnis Chlorhexidinbase zu Zuckersäure oder einem Lacton hiervon 1 zu gleich oder größer 2 ist, und 0 bis 10 Gew.-% Hilfsmitteln.
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis Chlorhexidinbase zu Zuckersäure oder Lacton hiervon 1 zu 2,05 bis 2,6 ist und der Gehalt an Hilfsmitteln unter 1 Gew.-% beträgt.
3. Wäßrige Lösung eines Chlorhexidinsalzes mit einem Gehalt von mindestens 0,01 Gew.-%, dadurch gekennzeichnet, daß das Chlorhexidinsalz ausgewählt ist aus der Reihe der Salze von Lactobionsäure (I), D-Galacton- $\gamma$ -lacton (II), L-Mannonsäure- $\gamma$ -lacton (III), D-(-)-Gulonsäure- $\gamma$ -lacton (IV), D-(+)-Galacturonsäure (V) und  $\alpha$ -D-Heptagluconsäure- $\gamma$ -lacton (VI).
4. Wasserlösliches Chlorhexidinsalz, gekennzeichnet durch das Säureanion einer Zuckersäure aus der Reihe Lactobionsäure (I), D-Galacton- $\gamma$ -lacton (II), L-Mannonsäure- $\gamma$ -lacton (III), D-(-)-Gulonsäure- $\gamma$ -lacton (IV), D-(+)-Galacturonsäure (V), D-Galactonsäure (II'), L-Mannonsäure (III'), Gulonsäure (IV) und  $\alpha$ -D-Heptagluconsäure (VI').

# Konzentration von p-CA in CHD-Digluconatlösung 20%

Unterschied zwischen Lösung und Feststoffmischung (Lagerung bei 40°C)

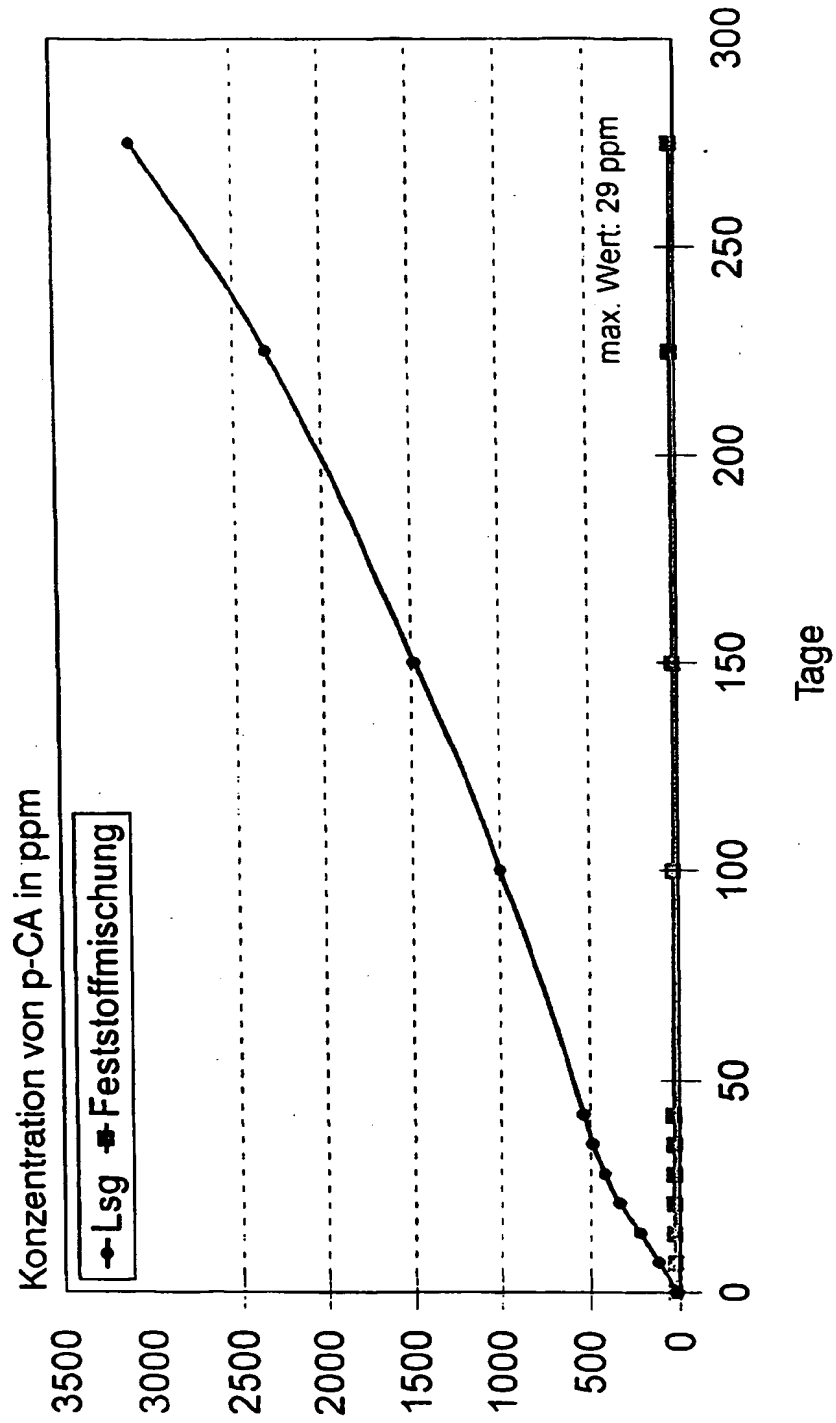


Fig. 1/2

# Konzentration von p-CA in CHD-Glucoheptonic-lactonsalzlösung 20%

Unterschied zwischen Lösung und Feststoffmischung (Lagerung bei 40°C)

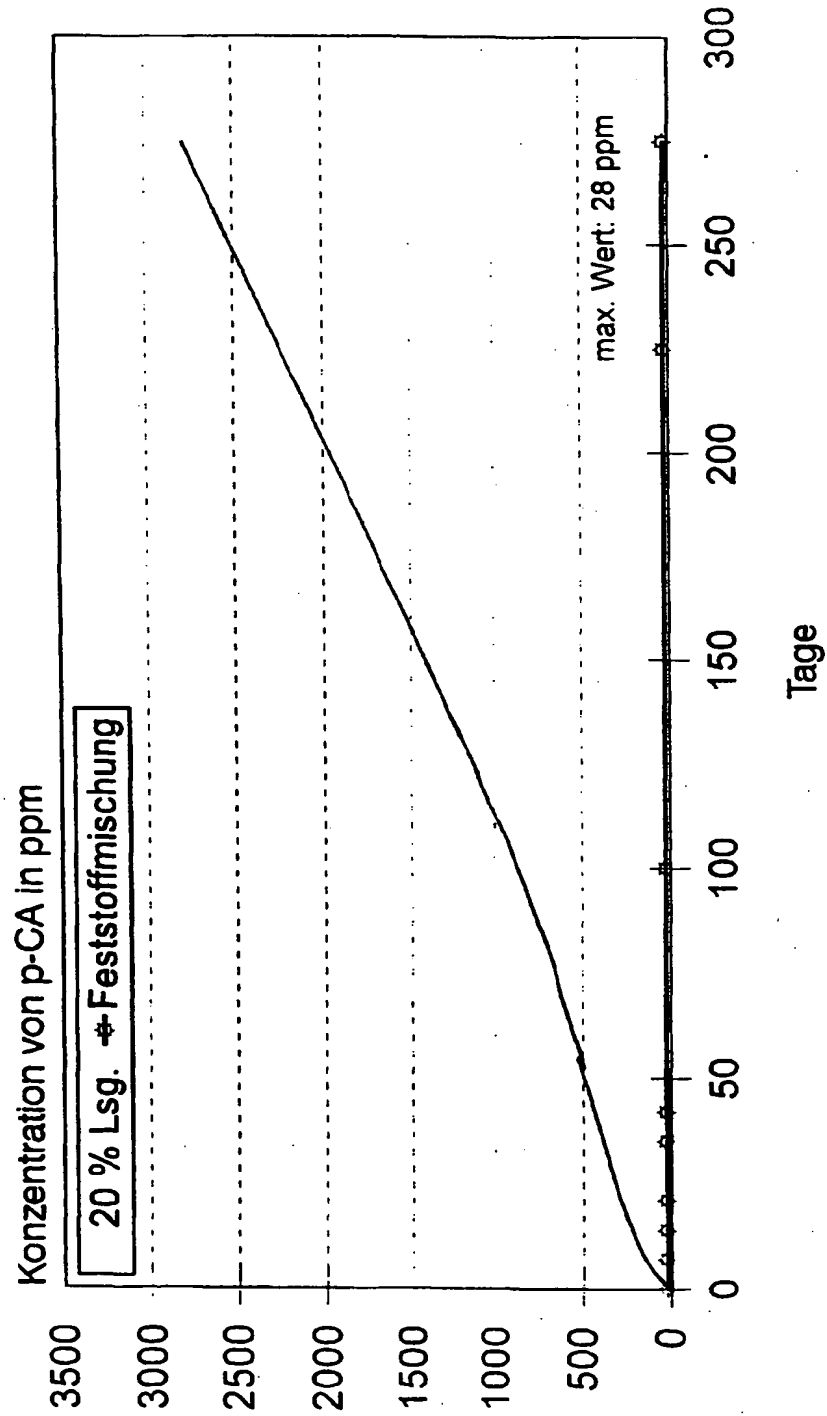
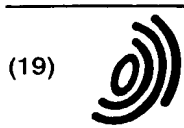


Fig. 2/2





Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) EP 1 018 337 A3

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:  
03.01.2001 Patentblatt 2001/01

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A61K 31/155, A61K 47/26

(43) Veröffentlichungstag A2:  
12.07.2000 Patentblatt 2000/28

(21) Anmeldenummer: 99123468.3

(22) Anmeldetag: 25.11.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 11.12.1998 DE 19857151

(71) Anmelder:  
Degussa-Hüls Aktiengesellschaft  
60287 Frankfurt am Main (DE)

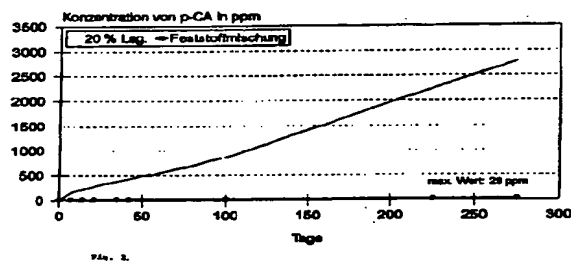
(72) Erfinder:  
• Werle, Peter, Dr.  
63571 Gelnhausen (DE)  
• Merz, Friedhelm  
55283 Nierstein (DE)  
• Joergensen, Judith N.  
Tunbridge Wells, Kent TN2 3DX (GB)  
• Trageser, Martin  
63571 Gelnhausen (DE)

(54) Chlorhexidin-Formulierungen, neue Chlorhexidinsalze, sie enthaltende Lösungen und deren Verwendung

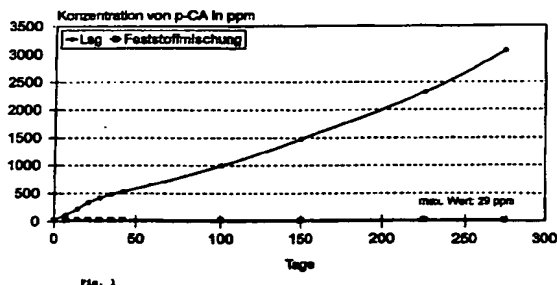
(57) Die Erfindung betrifft pulverförmige Gemische der Chlorhexidinbase mit ausgewählten Zuckersäuren oder Lactonen aus der Reihe Gluconsäure oder Glucosylacton, Lactobionsäure (I), D-Galacton- $\gamma$ -lacton (II), L-Mannonsäure- $\gamma$ -lacton (III), D-(-)-Gulonsäure- $\gamma$ -lacton (IV), D-(+)-Galacturonsäure (V) und  $\alpha$ -D-Heptagluconsäure- $\gamma$ -lacton (VI). Die Formulierungen zeichnen sich durch außergewöhnliche Lagerstabilität aus.

Weitere Gegenstände sind neue Chlorhexidinsalze mit Zuckersäureanionen auf der Basis von (I) bis (VI) sowie wässrige Lösungen hiervon. Die Formulierungen, Lösungen und reinen Salze finden Verwendung als Desinfektionsmittel und zur Herstellung von solchen.

Konzentration von p-CA in CHD-Glucoheptonic-lactonsatzlösung 20%  
Unterschied zwischen Lösung und Feststoffmischung (Lagerung bei 40°C)



Konzentration von p-CA in CHD-Digluconatlösung 20%  
Unterschied zwischen Lösung und Feststoffmischung (Lagerung bei 40°C)



EP 1 018 337 A3



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 12 3468

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
A	EP 0 200 607 A (P.F.COSMETIQUE,FR) 5. November 1986 (1986-11-05) * Ansprüche * * Seite 6, Zeile 13 - Spalte 23 *	1-4	A61K31/155 A61K47/26
A	WO 98 46217 A (J.R.YU ET AL.,U.S.A.) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) * Ansprüche 1,6-8,19,20,23,51,52 *	1-4	
A	EP 0 181 161 A (STAFFORD-MILLER) 14. Mai 1986 (1986-05-14) * Ansprüche * * Seite 4, Zeile 2 - Zeile 3 *	1-4	
A	FR 2 752 731 A (M. PIOCH,FR) 6. März 1998 (1998-03-06) * Ansprüche *	1-4	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>14. November 2000</b>	Prüfer <b>Scarponi, U</b>
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1503 03/02 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 12 3468

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

14-11-2000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 200607 A	05-11-1986	FR 2579979 A	10-10-1986
		AT 41920 T	15-04-1989
		DE 3662686 D	11-05-1989
WO 9846217 A	22-10-1998	US 5877212 A	02-03-1999
		AU 6893998 A	11-11-1998
		EP 1009398 A	21-06-2000
EP 181161 A	14-05-1986	KEINE	
FR 2752731 A	06-03-1998	KEINE	

EPO FORM P0481

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82